

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>識別記号F Iテームト\* (参考)  
A 6 1 K 7/00A 6 1 K 7/00C 4 C 0 7 6  
D 4 C 0 8 3  
G 4 C 0 8 6  
H 4 C 2 0 6  
31/13731/137  
審査請求 未請求 請求項の数13 O L （全 6 頁） 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2000－279805(P2000－279805)	(71)出願人	000113470 ポ－ラ化成工業株式会社 静岡県静岡市弥生町 6 番48号
(22)出願日	平成12年 9 月14日(2000.9.14)	(72)発明者	福田 泰博 神奈川県横浜市神奈川区高島台27番地 1 ポ－ラ横浜研究所内
		(72)発明者	瀬戸 匡人 神奈川県横浜市神奈川区高島台27番地 1 ポ－ラ横浜研究所内
		(72)発明者	河合 充夫 神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560番地 ポ ーラ戸塚研究所内
		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 透過促進用の皮膚外用剤

(57)【要約】  
【課題】 皮膚透過促進効果に優れる、皮膚透過促進剤並びに有効成分の皮膚透過性が促進された皮膚外用剤を提供する。  
【解決手段】 1，2－ペンタンジオールからなる皮膚透過促進剤を生理活性物質とともに皮膚外用剤に含有させる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 1, 2-ペンタンジオールからなる皮膚透過促進剤。

【請求項2】 請求項1に記載の皮膚透過促進剤と生理活性物質とを含有することを特徴とする、皮膚外用剤。

【請求項3】 乳化剤形であることを特徴とする、請求項2に記載の皮膚外用剤。

【請求項4】 ポリオキシエチレン基を有する非イオン界面活性剤を含有しないことを特徴とする、請求項2又は3に記載の皮膚外用剤。

【請求項5】 化粧品であることを特徴とする、請求項2～4何れか1項に記載の皮膚外用剤。

【請求項6】 有効成分が環状構造を有するものであることを特徴とする、請求項2～5何れか1項に記載の皮膚外用剤。

【請求項7】 有効成分が、脂肪族共役不飽和化合物、芳香族化合物、アスコルビン酸及びその誘導体、ビタミンB群、トリテルペン関連物質並びにステロイド骨格、フラボン骨格又はイソフラボン骨格を有する化合物から選ばれる1種乃至は2種以上であることを特徴とする、請求項6に記載の皮膚外用剤。

【請求項8】 1) 1, 2-ペンタンジオールと2) 生理活性物質とを含有することを特徴とする、皮膚外用剤。

【請求項9】 乳化剤形であることを特徴とする、請求項8に記載の皮膚外用剤。

【請求項10】 ポリオキシエチレン基を有する非イオン界面活性剤を含有しないことを特徴とする、請求項8又は9に記載の皮膚外用剤。

【請求項11】 化粧品であることを特徴とする、請求項8～10何れか1項に記載の皮膚外用剤。

【請求項12】 有効成分が環状構造を有するものであることを特徴とする、請求項8～11何れか1項に記載の皮膚外用剤。

【請求項13】 有効成分が、脂肪族共役不飽和化合物、芳香族化合物、アスコルビン酸及びその誘導体、ビタミンB群、トリテルペン関連物質並びにステロイド骨格、フラボン骨格又はイソフラボン骨格を有する化合物から選ばれる1種乃至は2種以上であることを特徴とする、請求項11に記載の皮膚外用剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、皮膚透過促進剤及びそれを含有する皮膚外用剤に関する。

【0002】

【従来の技術】皮膚は人体と外部環境とを隔する器官であり、その為、外部からの物質の侵入を防ぐ機能をその旨としている。この為、皮膚に於いて様々な不都合、例えば、炎症の発生、色素異常の発生、皮膚感染症の発生、角層の不順の発生などが生じた場合、それを治療、

改善或いは悪化の予防を行うことは、対処薬のデリバリー、言い換えれば経皮吸収の障害の面で、非常な困難を伴うことになる。この様な事情を背景として、皮膚外用剤、取り分け、化粧料の分野に於いては、研究者は経皮吸収を促進させる技術、皮膚透過促進剤（経皮吸収促進剤）の開発に注力していた。この結果、1, 3-ブタンジオールやプロピレングリコールなどの多価アルコール類、ホスファチジルコリンやホスファチジルグリセロールといった燐脂質類、エイゾン等の複素環化合物などが見いだされてきたが、多価アルコール類及び燐脂質に於いてはその効果の程度が物足りなく、複素環化合物に於いてはその皮膚刺激性が問題になり、さらなる発展が望まれていた。

【0003】一方、1, 2-ペンタンジオールは抗菌効果を有する保湿剤として開発された皮膚外用剤用の成分であるが、このものが皮膚外用剤中の有効成分の皮膚透過性を促進することは全く知られていなかったし、この1, 2-ペンタンジオールと芳香族化合物、アスコルビン酸及びその誘導体、ビタミンB群、トリテルペン関連物質もしくはステロイド骨格、フラボン骨格又はイソフラボン骨格を有する化合物等の有効成分とともに皮膚外用剤に含有させることも全く知られていなかった。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、この様な状況下為されたものであり、皮膚透過促進効果に優れる、皮膚透過促進剤並びに有効成分の皮膚透過性が促進された皮膚外用剤を提供することを課題とする。

【0005】

【課題の解決手段】この様な状況に鑑みて、本発明者らは、皮膚透過促進効果に優れる、皮膚透過促進剤並びに有効成分の皮膚透過性が促進された皮膚外用剤を求め、鋭意研究努力を重ねた結果、1, 2-ペンタンジオールに有効成分の優れた皮膚透過性促進作用を見出した。更に検討を重ねた結果、これを含有する皮膚外用剤が、その有効成分の経皮透過性に優れることを確認し、発明を完成させるに至った。即ち、本発明は、以下に示す技術に関するものである。

(1) 1, 2-ペンタンジオールからなる皮膚透過促進剤。

(2) (1)に記載の皮膚透過促進剤と生理活性物質とを含有することを特徴とする、皮膚外用剤。

(3) 乳化剤形であることを特徴とする、(2)に記載の皮膚外用剤。

(4) ポリオキシエチレン基を有する非イオン界面活性剤を含有しないことを特徴とする(2)又は(3)に記載の皮膚外用剤。

(5) 化粧品であることを特徴とする、(2)～(4)何れか1項に記載の皮膚外用剤。

(6) 有効成分が環状構造を有するものであることを特徴とする、(2)～(5)何れか1項に記載の皮膚外用

剤。

(7) 有効成分が、脂肪族共役不飽和化合物、芳香族化合物、アスコルビン酸及びその誘導体、ビタミンB群、トリテルペン関連物質並びにステロイド骨格、フラボン骨格又はイソフラボン骨格を有する化合物から選ばれる1種乃至は2種以上であることを特徴とする、(6)に記載の皮膚外用剤。

(8) 1) 1, 2-ペンタンジオールと2) 生理活性物質とを含有することを特徴とする、皮膚外用剤。

(9) 乳化剤形であることを特徴とする、(8)に記載の皮膚外用剤。

(10) ポリオキシエチレン基を有する非イオン界面活性剤を含有しないことを特徴とする、(8)又は(9)に記載の皮膚外用剤。

(11) 化粧料であることを特徴とする、(8)～(10)何れか1項に記載の皮膚外用剤。

(12) 有効成分が環状構造を有するものであることを特徴とする、(8)～(11)何れか1項に記載の皮膚外用剤。

(12) 有効成分が、脂肪族共役不飽和化合物、芳香族化合物、アスコルビン酸及びその誘導体、ビタミンB群、トリテルペン関連物質並びにステロイド骨格、フラボン骨格又はイソフラボン骨格を有する化合物から選ばれる1種乃至は2種以上であることを特徴とする、(11)に記載の皮膚外用剤。以下、本発明について、実施の形態を中心に更に詳細に説明を加える。

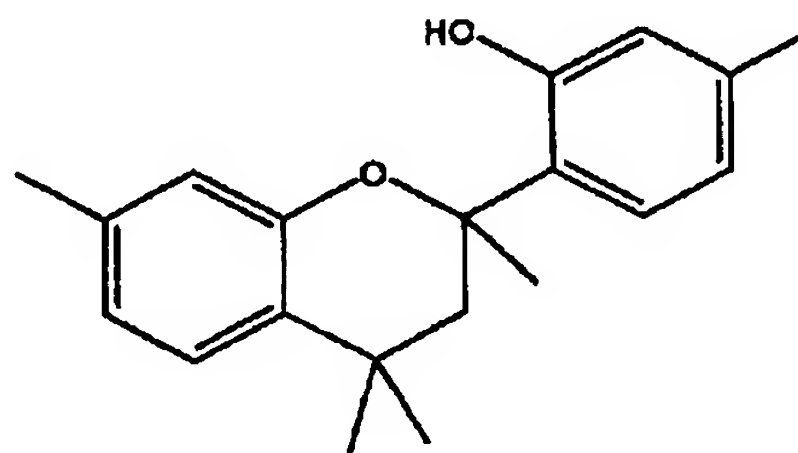
#### 【0006】

【発明の実施の形態】(1) 本発明の皮膚透過促進剤及び本発明の皮膚外用剤の必須成分である有効成分  
本発明の皮膚透過促進剤は、1, 2-ペンタンジオールからなる。本発明で言う、皮膚透過促進剤とは、有効成分とともにそのものが存在した場合、有効成分が皮膚を透過して生体内に移向しやすくする性質の物質を意味する。本発明の皮膚透過促進剤である、1, 2-ペンタンジオールは化粧料などの皮膚外用剤の分野で、抗菌作用を有する保湿剤として既に使用されており、その入手に関しては市販されているので障害は無い。かかる本発明の皮膚透過性促進剤は、後記実施例に示すごとく、有効成分の透過性を著しく促進する。この様な作用は、脂肪族共役不飽和化合物、トリテルペン環、芳香族6員環、脂肪族不飽和複素5員環乃至は6員環及びこれらの縮合環などの環状構造を有する化合物の皮膚透過性を特に促進する。かかる脂肪族共役不飽和化合物としては、レチノール、レチナール、レチノイン酸及び／又はその塩等のビタミンA群の化合物やデヒドロコlesteroール、ビタミンD3等のビタミンD類やトコフェロールなどのビタミンE類が好ましく例示でき、トリテルペン環を有する化合物としては、グリチルリチン、グリチルレチン酸とそのエステル類、ウルソール酸とそのエステル類が例示でき、芳香族6員環化合物としては、コウジ酸とその

エステル類、フェルラ酸とそのエステル類、ハイドロキノンとその配糖体類、アルキルポリフェノール類、脂肪族不飽和複素5員環乃至は6員環としては、アスコルビン酸、アスコルビン酸の配糖体或いはこれらのエステル及び／又はこれらの塩等が例示でき、これらの縮合環としては、フラボン類、イソフラボン類、フラバン類などが例示できる。これらの内、特に好ましいものは2'-ヒドロキシ-2, 4, 4', 7, 4'-ペンタメチルフラバン(以後、化合物1と言う。)及び／又はその塩である。このものは、化1に示す化学構造を有しており、メラニン生成阻害作用が知られる既知物質である。このものの製造法は既に知られており、例えば、m-クレゾールを無水アセトン性塩化水素中で縮合させ、強アルカリで中和することによって得られる。このものの塩としては、ナトリウムやカリウムなどのアルカリ金属塩、カルシウムやマグネシウムなどのアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、トリエタノールアミン塩やトリエチルアミン塩等の有機アミン塩、リジン塩やアルギニン塩等の塩基性アミノ酸塩が好ましく例示できる。これら本発明の皮膚外用剤の必須成分である有効成分の、本発明の皮膚外用剤に於ける好ましい含有量は、それぞれの薬効により異なるが、それぞれ0.001～10重量%であり、更に好ましくは0.01～3重量%である。本発明の皮膚外用剤に於いては、皮膚透過性が昂進されることから、通常の皮膚外用剤に於けるよりも低濃度の含有量で良い。

#### 【0007】

##### 【化1】



2'-ヒドロキシ-2, 4, 4', 7, 4'-ペンタメチルフラバン(化合物1)

【0008】上記、有効成分の皮膚透過性促進作用を発現するためには、1, 2-ペンタンジオールは、皮膚外用剤全量に対して、1～20重量%、更に好ましくは3～15重量%含有することが好ましい。1, 2-ペンタンジオールは、皮膚外用剤に於いて保湿作用或いは抗菌作用を発現するため、この様な目的で1, 2-ペンタンジオールを含有する皮膚外用剤であっても、有効成分と共存する場合に於いては、本発明の効果を発揮するので、この様な皮膚外用剤も本発明の技術的範囲に属するものといえる。

#### 【0009】(2) 本発明の皮膚外用剤

本発明の皮膚外用剤は、上記のごとく必須成分である、



1, 2-ペンタンジオールと有効成分とを含有することを特徴とする。本発明の皮膚外用剤に於いて、その用途としては、皮膚外用医薬、皮膚外用殺菌消毒剤、化粧品など特段の限定無く適用できるが、有効成分が低濃度で効果的にデリバリーできる特性から、有効成分濃度の低い化粧料に適用するとその効果が特に顕著であり好ましい。本発明の皮膚外用剤は、通常皮膚外用剤として知られている剤形であれば特段の限定無く適用することができ、例えば、ローションなどの可溶化系或いはマイクロエマルション系、乳液やクリームなどの多相乳化系を含む乳化系、オイルゲル分散系、ゲル剤系などが例示できる。これらの内、特に好ましいものは、乳化系であり、中でもポリオキシエチレン基を有する非イオン界面活性剤を含有しない乳化系である。この様な系の特に好ましい例としては、アクリル酸・アクリル酸(C10~30)アルキルコポリマー(「ペムレン」)及び/又はその塩を0.1~2重量%用いて乳化する系である。これは、有効成分の皮膚透過性の変動要因である、前記ポリオキシエチレン基を有する非イオン界面活性剤の影響を除去し、安定した皮膚透過量を確保できるからである。

【0010】本発明の皮膚外用剤に於いては、上記の成分以外に通常皮膚外用剤で使用される任意の成分を含有することができる。この様な任意の成分としては、例えば、スクワラン、ワセリン、マイクロクリスタリンワックス等の炭化水素類、ジメチコンやフェメチコンなどのシリコン類、ホホバ油、カルナウバワックス、オレイン酸オクチルドデシル等のエステル類、オリーブ油、牛脂、椰子油等のトリグリセライド類、ステアリン酸、オレイン酸、リチノレイン酸等の脂肪酸、オレイルアルコール、ステアシルアルコール、オクチルドデカノール等の高級アルコール、ポリエチレングリコール、グリセリン、1, 3-ブタンジオール等の多価アルコール類、増粘・ゲル化剤、酸化防止剤、紫外線吸収剤、色剤、防腐剤、粉体等を例示することができる。勿論、皮膚外用医薬に於いては、抗真菌剤、抗炎症剤或いはステロイドなどの薬効成分を含有することができるのは言うまでもない。この様な成分の内、特に好ましいものは、ジメチコン等のシリコン類であり、これは有効成分の透過性促進作用を更に増強させる効果があるからであり、この様な効果の効率的に発現できる含有量としては1~10重量%が好ましい。又、系を安定化し、組成物の皮膚編密着性を高める意味で、セラキルアルコールを含有することも有利である。このものの添加により、乳化系を安定化することができる。又、副次的効果として、皮膚外用剤と皮膚との密着性を向上させ、物理的に有効成分の皮膚透過性を更に改善する効果を発揮する。本発明の皮膚外用剤に於けるセラキルアルコールの好ましい含有量は、0.05~10重量%であり、更に好ましくは0.1~5重量%である。本発明の皮膚外用剤は、上記の必須成分と任意の成分或いは好ましい成分とを常法に従っ

て処理することにより、製造することができる。

#### 【0011】

【実施例】以下に、実施例を挙げて本発明について更に詳細に説明を加えるが、本発明がかかる実施例にのみ限定を受けないことは言うまでもない。

【0012】<実施例1、2>以下に示す処方に従って、本発明の皮膚外用剤である、乳液(化粧料)を作成した。即ち、イ、ロ及びハを70℃に加熱し、イにロを加え中和し、攪拌しながらハを徐々に加えて乳化し、ホモゲナイザーで粒子を整え、攪拌冷却し、乳液を得た。これらの乳液について、実施例1の1, 2-ペンタンジオールをプロピレングリコールに置換した比較例1、1, 3-ブタンジオールに置換した比較例2及び水に置換した対照例1を作成し、フランク型透過セルにモルモットの背部の剃毛皮膚を装着して、ドナーサイトに乳液0.2mlを塗布し、レシーバーサイトに生理食塩水を充填して37℃で40時間放置した場合の化合物1の皮膚透過量を高速液体クロマトグラフィーで絶対検量線法に従って測定した。(ODSカラム、30%アセトニトリル水溶液、240nm) 移行量( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )を表1に示す。これより、本発明の皮膚外用剤は皮膚透過性の促進作用に優れることがわかる。これは、本発明の皮膚透過促進剤の効果によることも明らかである。

イ

ペムレン 0.3重量部

(アクリル酸・アクリル酸(C10~30)アルキル)

メチルパラベン 0.2重量部

1, 2-ペンタンジオール\*

水\*

ロ

水 20 重量部

10重量%水酸化カリウム水溶液 1.3重量部

ハ

化合物1 1.5重量部

セラキルアルコール 0.3重量部

イソプロピルミリステート 2.4重量部

ジメチコン 5.6重量部

ブチルパラベン 0.1重量部

\* 詳細は表1に記す。

#### 【0013】

【表1】

	実施例1	実施例2	比較例1	比較例2	対照例
1, 2-ペンタンジオール	1.5	8		1.5	
1, 3-ブタンジオール			1.5		
プロピレングリコール	59.8	50.8	59.8	59.8	59.8
化合物1の透過量	23.4	10.1	9.5	2.9	2.0

【0014】<実施例3>実施例1、2と同様に本発明の皮膚外用剤である乳液を作成した。このものの1, 2-ペンタンジオールをプロピレングリコールに置換した比較例3、水に置換した対照例2も作成した。これらについて、上腕内側部に0.9MEDの紫外線Aを5回連

続で照射し、作成した、サンターンの改善度を指標に検討を加えた。即ち、サンターン部位(2cm×2cm)に0.03ml検体を1日1回、5日連続で投与し、最後の投与の72時間後に色差計にて無処置の部位とのΔL値を測定した結果を表2に示す。これより、本発明の皮膚外用剤は、皮膚透過性に優れることがわかる。

イ	
ペムレン	0.3重量部
(アクリル酸・アクリル酸(C10~30)アルキル)	
メチルパラベン	0.2重量部
1,2-ペンタンジオール	8重量部
アルブチン	3重量部
水	58.8重量部
ロ	
水	20重量部
10重量%水酸化カリウム水溶液	1.3重量部
ハ	
セラキルアルコール	0.3重量部
イソプロピルミリステート	2.4重量部
ジメチコン	5.6重量部
ブチルパラベン	0.1重量部

【0015】

【表2】

	実施例3	比較例3	対照例4
ΔL値	-1.3	-0.4	-0.3

【0016】＜実施例4＞実施例1、2と同様に本発明の皮膚外用剤である乳液(化粧料)を作成した。このものは抗炎症作用に優れていた。

イ	
ペムレン	0.3重量部
(アクリル酸・アクリル酸(C10~30)アルキル)	
メチルパラベン	0.2重量部
1,2-ペンタンジオール	8重量部
グリチルレチン酸ナトリウム	0.1重量部
水	61.7重量部
ロ	
水	20重量部
10重量%水酸化カリウム水溶液	1.3重量部
ハ	
セラキルアルコール	0.3重量部
イソプロピルミリステート	2.4重量部
ジメチコン	5.6重量部
ブチルパラベン	0.1重量部

【0017】＜実施例4＞実施例1、2と同様に本発明の皮膚外用剤である乳液(化粧料)を作成した。このものは美白作用に優れていた。

イ	
ペムレン	0.3重量部
(アクリル酸・アクリル酸(C10~30)アルキル)	
メチルパラベン	0.2重量部

1,2-ペンタンジオール	8重量部
アスコルビン酸リン酸2マグネシウム	0.5重量部
水	61.3重量部
ロ	
水	20重量部
10重量%水酸化カリウム水溶液	1.3重量部
ハ	
セラキルアルコール	0.3重量部
イソプロピルミリステート	2.4重量部
ジメチコン	5.6重量部
ブチルパラベン	0.1重量部

【0018】＜実施例5＞実施例1、2と同様に本発明の皮膚外用剤である乳液(化粧料)を作成した。このものは抗肌荒れ作用に優れていた。

イ	
ペムレン	0.3重量部
(アクリル酸・アクリル酸(C10~30)アルキル)	
メチルパラベン	0.2重量部
1,2-ペンタンジオール	8重量部
水	61.7重量部
ロ	
水	20重量部
10重量%水酸化カリウム水溶液	1.3重量部
ハ	
ビタミンEニコチネート	0.1重量部
セラキルアルコール	0.3重量部
イソプロピルミリステート	2.4重量部
ジメチコン	5.6重量部
ブチルパラベン	0.1重量部

【0019】＜実施例6＞実施例1、2と同様に本発明の皮膚外用剤である乳液(化粧料)を作成した。このものは抗肌荒れ作用に優れていた。

イ	
ペムレン	0.3重量部
(アクリル酸・アクリル酸(C10~30)アルキル)	
メチルパラベン	0.2重量部
1,2-ペンタンジオール	8重量部
水	61.7重量部
ロ	
水	20重量部
10重量%水酸化カリウム水溶液	1.3重量部
ハ	
ウルソール酸ベンジル	0.1重量部
セラキルアルコール	0.3重量部
イソプロピルミリステート	2.4重量部
ジメチコン	5.6重量部
ブチルパラベン	0.1重量部

【0020】＜実施例7＞実施例1、2と同様に本発明の皮膚外用剤である乳液(皮膚外用医薬)を作成した。このものは抗炎症作用に優れていた。

イ  
 ペムレン 0.3重量部  
 (アクリル酸・アクリル酸(C10~30)アルキル)  
 メチルパラベン 0.2重量部  
 1,2-ペンタンジオール 8 重量部  
 水 60.8重量部  
 ロ  
 水 20 重量部  
 10重量%水酸化カリウム水溶液 1.3重量部  
 ハ  
 インドメタシン 1 重量部  
 セラキルアルコール 0.3重量部  
 イソプロピルミリステート 2.4重量部  
 ジメチコン 5.6重量部  
 ブチルパラベン 0.1重量部

【0021】<実施例5>実施例1、2と同様に本発明の皮膚外用剤である乳液(皮膚外用医薬)を作成した。このものは抗真菌作用に優れていた。

イ

ペムレン 0.3重量部  
 (アクリル酸・アクリル酸(C10~30)アルキル)  
 メチルパラベン 0.2重量部  
 1,2-ペンタンジオール 8 重量部  
 水 59.8重量部  
 ロ  
 水 20 重量部  
 10重量%水酸化カリウム水溶液 1.3重量部  
 ハ  
 テルビナフィン 2 重量部  
 セラキルアルコール 0.3重量部  
 イソプロピルミリステート 2.4重量部  
 ジメチコン 5.6重量部  
 ブチルパラベン 0.1重量部

【0022】

【発明の効果】本発明によれば、皮膚透過促進効果に優れる、皮膚透過促進剤並びに有効成分の皮膚透過性が促進された皮膚外用剤を提供できる。

フロントページの続き

(51)Int. Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	ターム(参考)
A 6 1 K	31/19	A 6 1 K	31/19
	31/355		31/355
	31/375		31/375
	31/405		31/405
	47/10		47/10
A 6 1 P	17/00	A 6 1 P	17/00
	17/16		17/16
	29/00		29/00
	31/10		31/10

Fターム(参考) 4C076 AA12 AA16 BB31 CC05 CC18  
 DD30 DD37 DD38N DD41  
 DD45 EE09 EE10 EE27 FF34  
 4C083 AB032 AC072 AC111 AC112  
 AC352 AC482 AC532 AC841  
 AC852 AD092 AD152 AD412  
 AD491 AD531 AD532 AD631  
 AD641 AD642 AD661 AD662  
 CC05 DD31 EE03 EE13 EE16  
 4C086 AA02 BA09 BA18 BC15 MA02  
 MA05 NA11 ZA89 ZB11 ZC24  
 ZC28 ZC29  
 4C206 AA02 DA14 FA07 MA02 MA05  
 NA11 ZA89 ZB11 ZC21 ZC24  
 ZC28 ZC29